

CLINICAL APPLICATION OF RECENT RESEARCH DEVELOP- MENTS IN ALCOHOL AND NARCOTIC ABUSE PROBLEMS

3 1761 11556749 7



Dept. of National
Health and Welfare/
Canada


Santé et Bien-être social
Canada

Non-medical use of Drugs Directorate
L3



Technical report series
4

CA1
HW221
-76T06



Digitized by the Internet Archive
in 2022 with funding from
University of Toronto

<https://archive.org/details/31761115567497>

CA1
HW221
-76T06

Technical Report Series

No. 6

December 1976

CLINICAL APPLICATION OF RECENT RESEARCH
DEVELOPMENTS IN ALCOHOL AND NARCOTIC PROBLEMS

Research Bureau

Non-Medical Use of Drugs Directorate

Health Protection Branch

Department of National Health and Welfare

M.O. MAYKUT, Ph.D., M.D.
NON-MEDICAL USE OF DRUGS
HEALTH PROTECTION BRANCH
DEPARTMENT OF NATIONAL HEALTH AND WELFARE
OTTAWA, ONTARIO

Paper presented at Eleventh Annual Conference
of CFADD in Toronto, Wednesday, June 23rd, 1976
at 2:00 p.m.

ABSTRACT

An analysis of recent biomedical research literature on alcohol and narcotic abuse will be presented in terms of a clinical perspective for the medical management of addicted patients. Under the main headings of: predictors, prevention, active treatment, rehabilitation and follow-up, pertinent information shall be presented with regard to: a) known facts which may be applied clinically, b) key clinical information that is still lacking and c) studies that should be pursued to answer some of the existing clinical questions.

The presentation should provide a framework for a provocative, constructive discussion on the issues as well as alert the clinical community to the type of essential research problems that should be investigated.

INTRODUCTION

Our present knowledge indicates that pathological dependency on a drug has social, psychological, and physical determinants. Pathological drug use is originally a symptom of underlying psychological or social problems but in time assumes dimensions (signs) of an independent disease which causes secondary complications especially in alcoholism. Approximately 10% of those who do drink develop psychological and physiological dependence on alcohol (alcoholism). With opiates the risk of pharmacological addiction is considerably higher. Alcohol has become the major drug of abuse among methadone maintenance patients (Bihari, 1974). Thus, treatment should encompass addictive illness in its totality and not be concentrated solely on a particular drug as well as being highly individualized and related to a person's culture (Rosen, et al, 1975).

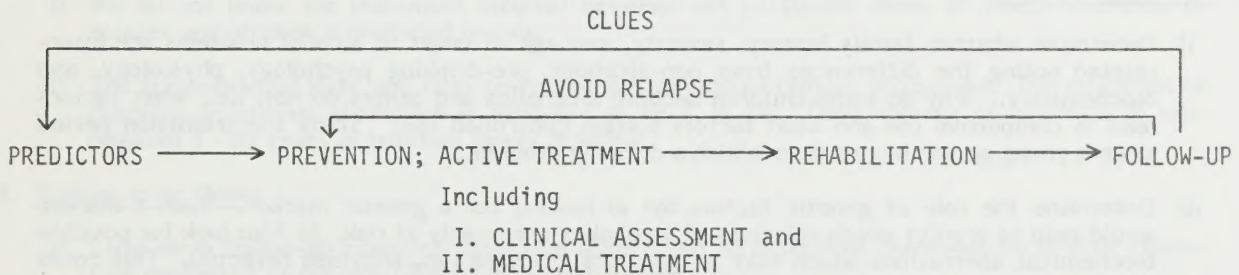
The aim of biomedical research is to:

1. reduce the incidence of drug dependency by finding cause(s) and developing prevention programs for those at risk;
2. reduce the prevalence of drug dependency by early identification and appropriate effective treatment of addicted individuals, and;
3. limit residual disability in those with irreversible damage.

Biomedical research should be complemented by social research.

Both areas of alcohol and narcotic addiction are immense in scope. Some highlights in each area of alcohol and narcotic addiction are presented to hopefully spark interest in pursuing answers to many existing problems and questions.

In this discussion, treatment shall be considered in a very broad sense under 5 main headings of:



From the follow-up we may learn how to avoid relapse and perhaps pick up clues for predictors and prevention of the addictive state, thus completing the circle of treatment. Under each of the main headings, statements shall be made with respect to:

1. known facts;
2. what remains unknown; and
3. biomedical studies with clinical application that should be done.

PREDICTORS

1. Known Facts:

- i) To date, family history has been found to be the strongest predictor of increased vulnerability to alcohol problems (Goodwin, 1974).
- ii) Antisocial behaviour, school difficulties, becoming intoxicated at an early age are strongly and consistently predictive of later alcohol and narcotic use and addiction (Goodwin, et al, 1975; Helzer, et al, 1975-76).
- iii) Psychopathology appears to have considerable significance in the etiology of addiction (i.e., the individual is not prepared to assume adult activities within any culture) (Black and Heald, 1975; Skinner, et al, 1974).
- iv) In the newborn of chronic alcoholic women, the fetal alcohol syndrome is manifested in the form of congenital birth defects which are thought to be due to the direct toxicity of ethanol on the developing fetus. Autopsy findings have revealed maldevelopment of the brain (Jones and Smith, 1975; Mann, et al, 1975; Root, et al, 1975).
- v) Animal studies have shown that strains susceptible to morphine are also spontaneously more susceptible to alcohol addiction. This may suggest that the general structure of the central nervous system (C.N.S.) and its susceptibility to drug dependence is genetically determined (Erickson, 1974).

2. What Remains Unknown:

- i) No test is available for the potential alcoholic or narcotic addict.
- ii) The pathogenic mechanism for the fetal alcohol syndrome remains unsolved.

3. Studies to be Done:

- i) Determine whether family history, severity, and age of onset of alcohol problems are inter-related noting the differences from non-alcoholic pre-drinking psychology, physiology, and biochemistry. Why do some children become alcoholics and others do not, i.e., what factors lead to compulsive use and what factors sustain controlled use? Study the transition period when a young person begins to establish a drinking problem.
- ii) Determine the role of genetic factors by: a) looking for a genetic marker. Such a marker would help to predict which relatives of alcoholics are mostly at risk. b) Also look for possible biochemical aberrations which may be genetically linked i.e., enzymes defect(s). This could lead to a biochemical test similar to a glucose tolerance test used to test for potential diabetics.
- iii) Determine whether physiological differences may be responsible for ethnic differences in alcohol response. This may lead to a potential test of alcohol sensitivity which may be correlated with the development (or absence) of alcoholism.
- iv) Regarding the fetal alcohol syndrome:
 - a) Examine the amount and duration of maternal alcoholism necessary to result in the fetal alcohol syndrome.
 - b) Find the specific cause for the syndrome such as alcohol and/or malnutrition.
 - c) Use abortus material to look for biomedical (enzyme) aberrations to be developed into a test for the prediction of congenital birth defects in the newborn of chronic alcoholic women (alcoholic vs. non-alcoholic women) via amniocentesis.

PREVENTION

1. Known Facts:

- i) Primary prevention prohibits the occurrence of a disease. This may be accomplished by drug education in schools especially in children under 12 years of age when it is most effective since health behaviour is fairly well established before adolescence. This education is aimed towards attitudes of reduction in drug-using behaviour (Tennant, et al, 1973).
- ii) Alcoholic women should be warned about the risk of alcoholism leading to a serious problem in the developing fetus. They should be encouraged to practice birth control while trying to discontinue alcohol before becoming pregnant (Hanson, et al, 1976).
- iii) The use of alcohol in formulations of medicines presents some potential hazards. The greatest danger is to a patient who has a history of alcoholism. Such preparations may cause a relapse or even lead to alcoholism over a period of a couple of years. If a patient is being treated with disulfiram then a reaction will occur. The pharmacist and physician should be aware of such hazards so as to warn the patient of the alcohol content or avoid such preparations. Furthermore, the alcohol present in the medicine may have a sedative effect which often may be intensified by other drugs (Bailey, 1975; Seixas, 1975).
- iv) Industrial pharmaceutical research is engaged in developing non-abusable synthetic substitutes for opiate-like drugs, safer effective methadone formulations, and narcotic antagonists (Pachter, 1974).
- v) Many narcotic addicts have a long-term intermittent serum hepatitis which may be correlated with the duration of exposure to hypodermic equipment shared with others (Helmstaedt and May, 1975; Sapira, et al, 1968).

2. What Remains Unknown:

- i) We do not know the maximum interval between any particular doses at which tolerance to opiates and alcohol is produced in man.
- ii) The prevention of liver and CNS toxicities due to alcohol remain unresolved. The incidence of cirrhosis in proven alcoholics is reported to be 1 in 12. Development of cirrhosis in man requires 5 - 20 years of habitual heavy drinking.

3. Studies to be Done:

- i) Long-term follow-up research should be undertaken to determine the outcome of drug education presented to the pre-12-year-olds.
- ii) Investigate poor intrafamilial relationships which may be a precursor for development of personalities that may be susceptible to drug abuse.
- iii) Continue attempts to try to separate agonist from physical dependence properties which may aid in discovering a potent analgesic without physical dependence properties.
- iv) Research concerning the prevention of iatrogenic drug dependence is necessary. This may be possible with long acting compounds.
- v) Develop specific alcohol antagonist(s) which may prevent alcoholic toxicities in the liver and C.N.S. by helping to avoid tolerance.

The pharmaceutical industry should be encouraged to screen all new compounds for alcohol interaction. Synergistic (additive) effects would serve as a warning to physicians and patients to use alcohol with caution while on such medication; while antagonistic effects might lead to the discovery of an amethystic (sobering) agent.

Pyrithioxine (Encephabol-Europe) has been reported to have alcohol antagonist activity in certain experimental animal species (Goldstein and Dolce, 1972).

- vi) Study mechanism(s) responsible for alcoholic liver pathology which may lead to rational prevention and treatment of alcoholism as well as prediction of susceptibility to alcohol. Liver lesions seen in man have been produced in baboons on an adequate diet, making an animal model available to carry out such studies. Not all animals developed cirrhosis - why some are more susceptible is unknown (Lieber, 1974; Lieber and DeCarli, 1975; Elton, et al, 1975).

TREATMENT

Secondary prevention depends on early diagnosis and treatment of a disease.

I. Clinical Assessment

1. Known Facts:

A. Alcoholism: A thorough clinical assessment of the alcoholic patient is necessary including an understanding of nutritional abnormalities that occur.

- i) Criteria or guidelines have been established for the proper diagnosis and evaluation of alcoholism even though prognosis is still obscure (Criteria Committee, 1972).
- ii) Medical complications due to alcohol use mimic other diseases. These complications can provide objective and reliable means of diagnosing the underlying alcoholism (Knott, et al, 1974).
- iii) Examples of some interesting screening signs and tests which may provide an index of suspicion of pathological use of alcohol include:
 - a) Mean corpuscular volume determinations to pick up macrocytosis (> 94) of R.B.C. which usually occurs without anemia in a relatively well nourished working population of chronic alcohol users who show a high incidence of very mild clinically insignificant hepatocellular disease (Unger and Johnson, 1974).
 - b) The skin may serve as a guide to early diagnosis; e.g., pruritis or itching of the skin (scratch marks) may be the only symptom up to two (2) years before cirrhosis of the liver can be proved by laboratory or clinical examination (Woeber, 1975).
- iv) Some diagnostic tests which indicate active alcoholism or alcohol tolerance include:
 - 1) Glucose tolerance test which suggests spontaneous hypoglycemia or it may be a diabetic type curve but the fasting sugar is normal (Knott, et al, 1974).
 - 2) Hyperuricemia (10-15 mg %) occurs without symptoms of gout (Knott, et al, 1974).
 - 3) Liver function abnormalities are seen as hyperlipemia, drug tolerance, and energy wastage (Lieber, 1975).
- v) Clinical and biochemical abnormalities show no constant relationship to histological findings in the liver. Thus liver biopsy should be considered an essential part of the full clinical assessment of the alcoholic patient who has been drinking heavily for more than 12 years. This may help avert development of cirrhosis as well as help clarify the pathogenesis and interrelationship of alcoholic hepatitis and cirrhosis (Bhathal, et al, 1975).

B. Narcotic Addiction:

- i) Early diagnosis may begin with identifying school children with emotional problems which should be treated.
- ii) During narcotic addiction, urinary 17-ketosteroids are decreased, whereas during withdrawal, the levels increase as do the WBC counts (leukocytosis) (Eisenman, et al, 1958; 1961).
- iii) As a diagnostic tool, naloxone, a narcotic antagonist, may be used to assess the degree of tolerance or addiction to narcotics serving as a guide to the type of treatment including dose of medication, and, preventing non-addicts or occasional users as identified by urinalysis from becoming addicted by enrolling in a methadone program (Wang, et al, 1974).

2. What Remains Unknown:

- i) Classification of alcoholics with respect to the degree of severity of alcoholism other than that used in the criteria mentioned earlier and that proposed by Jellinek (Glatt, 1975), both of which are qualitative and not quantitative.
- ii) The incidence of nutritional disorders of the nervous system in the alcoholic and why certain parts of the brain are more vulnerable to nutritional deprivation.
- iii) The precise pathogenesis of Korsakoff's syndrome or psychosis.
- iv) Factors that maintain drinking behaviour (reinforcement).
- v) Little is known about the action of alcohol in the brain.

3. Studies to be Done:

- i) Develop a specific alcohol antagonist which would provide a test to assess the degree of severity of alcoholism. This would be most useful in the early stages of alcoholism before medical complications become established.
- ii) Tests are needed to indicate quantitatively the nutritional status of the alcoholic to enable one to try to correlate the degree and progress of nutritional deficiency with the development of central nervous system lesions.
- iii) Try to find an animal model for alcoholism as it occurs in man.
- iv) More knowledge is needed as to how the brain functions making it easier to pick up altered function due to alcohol, reflected in behaviour.

II. Medical Treatment

Tertiary prevention retards the advancement of disease and eliminates complications. Treatment for drug dependencies remains experimental.

1. Known Facts:

A. Alcoholism:

- i) Malnutrition in alcoholism is due to:
 - a) direct injury by alcohol in the liver as well as
 - b) direct injury on the gastrointestinal tract thereby decreasing absorption of nutrients including vitamins; and,
 - c) empty calories of alcohol giving rise to dietary deficiencies (Lieber, 1974).

Thus, deficiency diseases develop more readily in the alcoholic such as neurological diseases manifested as destructive lesions in the brain and peripheral nerves (Victor, 1974), as well as liver damage. Alcoholic encephalopathy is due to B₁ deficiency which if prolonged leads to polyneuropathy (Bammer, 1972). Thus, B-vitamins should be given to all alcoholics to avoid precipitation of the Wernicke-Korsakoff syndrome (neurological emergency) or worsen an early stage of the disease before a reversible biochemical lesion becomes an irreversible structural one.

The standard therapy often used for nutritional deficiency of the alcoholic is thiamine (B₁) + multi-vitamins with chlordiazepoxide substituting for alcohol (Kissin, 1975; Rothstein, 1973).¹ However, reports have appeared that despite vitamin replacement clinical evidence of vitamin deficiency may persist in liver disease due to the inability of the liver to convert the vitamin to its active form (Kirsch and Saunders, 1972). In established alcoholic cirrhosis, withdrawal from alcohol before the onset of symptoms of hepatocellular insufficiency (jaundice, ascites, hematemesis) may result in improved prognosis.

B. Narcotic Addiction:

- i) Methadone treatment of narcotic addiction is an interim approach. There is a report that drinking by alcoholic-narcotic addicts can be arrested by disulfiram when their maintenance on methadone is made contingent on their taking disulfiram. Such treatment may enable these patients to maintain some stability to adjust to society and perhaps make some fundamental changes in their life situations (Liebson, et al, 1973; Pugliese, et al, 1975).
- ii) Treatment should include a reduction in the pre-occupation that a patient has with drugs. In the presence of an antagonist, craving appears to be absent as is the conditioned abstinence, whereas with methadone blockade attempts are made to break through the blockade with massive doses of available heroin (Altman, 1974).
- iii) Regarding the pregnant narcotic addict and her baby; it has been observed that:
 - a) more babies are being born to addicted women;
 - b) complications of pregnancy are increased in these women;
 - c) intrauterine death has occurred following narcotic withdrawal;
 - d) fetal distress during labour occurs in about 20% of cases;
 - e) mortality rate is high;
 - f) babies of narcotic parents may not be recognized and may develop convulsions, hypoglycemia and diarrhea;
 - g) pre-term delivery is more common with post-natal complications seen as decreased birth weight and mental retardation (there may be some contribution by heavy tobacco and alcohol use);
 - h) the sucking strength of the baby is decreased (Kron, 1975; Segal, 1974).

2. What Remains Unknown:

- i) Specific treatment for alcohol overdose and for alcoholism.
- ii) Specificity of B-vitamins deficiencies.
- iii) Incidence of cerebral atrophy in alcoholics (vs. non-alcoholic) the existence of a clinical syndrome, the role of alcohol and malnutrition, and relation to defective protein synthesis.
- iv) Some unexplained clinical observations in alcoholics.
- v) Appropriate treatment for the narcotic addicted mother and baby remain unresolved.
- vi) Human teratogenicity of methadone is unknown.
- vii) There are some unresolved basic research issues surrounding methadone treatment.
- viii) Demerol (meperidine) is used in obstetrical analgesia. Babies born to such mothers may require resuscitation due to delayed respiration. The question arises whether Demerol is capable of producing an acute addictive state in the newborn or, at least sensitize the nervous system such that addiction may be more easily developed in such individuals later in life.

3. Studies to be Done:

- i) Evaluate the standard therapy used in the treatment of the alcoholic patient.
- ii) Develop a specific alcohol antagonist(s) for the treatment of alcohol overdose and of alcoholism.

iii) Try to determine the causes of aggressive behaviour.

We know that a male with an extra Y chromosome is prone to crime and violence. Is there any correlation with proneness to addiction (alcohol, narcotic) and are any enzyme defects present?

iv) During autopsy, note the incidence of cerebral atrophy in alcoholics vs. non-alcoholics. Such information may be used for retrospective studies looking for the existence of a clinical syndrome.

v) Try to resolve some unexplained clinical observations seen in the alcoholic patient, e.g., alcoholic myopathy.

vi) The role of alcoholism in nutritional and mental disorders.

vii) Investigate the clinical efficacy of microencapsulation systems in treating overdose toxicities due to one or more drugs, and, as slow release systems for drugs (agonists and antagonists). Perhaps specific antagonists may be used in a microencapsulated form, one for each type of drug, placed in series. Some biodegradable polymers with narcotic antagonists shall be tested clinically in the U.S. soon (Abrahams and Ronel, 1975; Martin and Sanquist, 1974; Yolles, et al, 1975).

viii) Little has been done for the professional and iatrogenic type addicts. There should be different types of treatment programs with different term objectives.

ix) Study drug effects, alone and in combination in the infant and on the fetus due to the mother and/or father taking drugs.

x) A pregnancy registry should be established. The patient should be followed to term noting drugs taken, delivery outcome, and follow-up of mother and child.

REHABILITATION

1. Known Facts:

- i) The patient must structure a new lifestyle (i.e., learn to accept responsibility for one's behaviour and be in charge of one's life) with perhaps controlled drinking (depending on the severity of the disease) (Rosenberg, 1974).
- ii) MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory of Self-Evaluation) has been used to measure treatment success in terms of a lessening of alcoholismic personality patterns (Huber and Danahy, 1975).
- iii) Withdrawal from opiates produces an early abstinence syndrome followed by a protracted syndrome. This protracted syndrome appears in man about 1 month after withdrawal from morphine with some signs persistent to the 30th week after withdrawal (6 months) (Martin, 1972).

2. and 3. What Remains Unknown and to be Investigated is:

How to control drinking for the individual without resorting to aversive methods.

FOLLOW-UP

1. Known Facts

- i) Relapses occur when emotional support is necessary. The use of long-acting antagonists would help avoid relapses (Rosenberg, 1974).
- ii) Medical check-ups of the alcoholic patient are desirable including drinking habits correlating them with the state of the disease process as regression, stabilization, or progression.

2. What Remains Unknown is:

How to control the serious fulminating alcoholic hepatitis, with or without cirrhosis, which exists as a progressive destructive fatal disease irrespective of treatment.

3. Studies to be Done:

- i) Try to find out how relapses may be avoided.
- ii) Re-emphasize the need to study mechanisms regarding liver pathology.
- iii) Develop long-acting antagonists.

CONCLUSION

Some comments on antagonists shall be made in the conclusion.

RE: Alcoholism:

Knowledge has been gained with respect to metabolism of alcohol and early diagnosis of alcoholism. Knowledge is lacking regarding the central effects of alcohol, how to test for the potential alcoholic, and specific antagonists for alcohol.

It is therefore difficult to control alcoholism since it is difficult to identify the potential alcoholic and the existence of a biochemical lesion. If the central effects of alcohol were understood, an intelligent approach to the development of specific antagonists could be pursued. Such compounds would prove useful medically in:

- 1) the treatment of:
 - a) alcoholism as well as in
 - b) life-threatening situations as overdose and interference with diagnosis,
- 2)
 - a) disruptive behaviour due to intoxication and,
 - b) avoiding social consequences of intoxication as drunken driving,
- 3) the prevention of alcoholic toxicities in the liver and central nervous system by helping to avoid tolerance,
- 4) rehabilitation of an alcoholic patient and,
- 5) providing a test to assess the degree of severity of alcoholism in a patient.

It is evident that prevention and early diagnosis are essential to effectively counteract the serious problems associated with alcohol.

RE: Narcotic Addiction

Research has progressed to the point that a breakthrough has been made to help control narcotic addiction by the discovery of narcotic antagonists. Various practical useful applications exist for these compounds in the areas of prevention, treatment and rehabilitation.

Since narcotic drugs are available to the public, it is possible to make them less hazardous by adding the appropriate amount of a pure narcotic antagonist (naloxone) which has differential absorption properties depending upon the route of administration. The use of antagonists would decrease the diversion of such drugs to non-medical use as well as prevent the toxic effect of narcotic-induced respiratory depression.

As a diagnostic tool, narcotic antagonists may be used to assess the degree of tolerance or addiction (physical dependence) to narcotics which would serve as a guide to the type of treatment which should be used including the appropriate dose of the treatment medication if any. This would prevent the non-addict or occasional user, who is identified by urinalysis, from becoming addicted by enrolling him in a methadone program.

Diversion which has led to accidental overdose deaths and parenteral abuse of methadone used in these programs could be avoided by combining it with an antagonist; such a preparation is available as Methenex. The level of tolerance would be decreased making it easier to eventually detoxify the patient. Following detoxification, long-acting derivatives of narcotic antagonists may help avoid relapses. These new compounds are in the early phases of development.

The search of course continues for a non-addicting analgesic drug.

Knowledge is lacking with respect to narcotic effects on the fetus which is subjected to the care or punishment within the womb depending upon the previous and current medical history of the mother, and the previous medical history of the father up to the time of conception. It is important to acquire this knowledge since an increasing number of our future generation will be represented by babies born to addicted individuals.

Since serious adverse effects from dependency on drugs, especially alcohol, do occur, measures must be found to decrease the present (treatment) and future (prevention) adverse effects of non-medical use of all types of dependence-producing drugs in all age groups. A coordinated practical multidisciplinary approach is necessary to make a dent in the growing problem of addiction.

In this presentation, an attempt has been made to highlight some of the key research findings that are of significance to clinicians and others working in the field of alcohol and drug dependence. Areas requiring further investigation cover a broad range of activity and no one agency has the resources to pursue all of these studies. A concerted effort should be made by funding agencies to promote research in these areas.

A number of research projects in the various categories discussed are being supported by our Directorate. For those who would like additional information, summaries of these projects are available upon request as is a more detailed paper in the form of a monograph.

REFERENCES/RÉFÉRENCES

- Abrahams, R.A., and Ronel, S.H., (1975). Biocompatible implants for the sustained zero-order release of narcotic antagonists. *J. Biomed. Mater. Res.* 9: 355-366.
- Altman, J.A., (1974). Laboratory modification of heroin acquisition: Implication for narcotic antagonist treatment. In Conference Proceedings of Biomedical Research in Narcotic Abuse Problems/dans: Recherche biomédicale sur les problèmes traitant de l'abus des stupéfiants, Procès-verbal de la conférence. pp. 131-152. Ottawa: Non-Medical Use of Drugs Directorate, Department of National Health and Welfare/Direction de l'usage non médical des drogues, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.
- Bailey, D.,(1975). The alcoholic content of some commonly prescribed medicines. *J. Alcoholism* 10(2): 67-72.
- Bammer, H.G., (1972). Neurological aspects of the vitamin B complex. *Z. Neurol.* 202: 165-176.
- Bhathal, P.S., Wilkinson, P., Clifton, S., Ranking, J.G., and Santamaria, J.N., (1975). The spectrum of liver disease in alcoholism. *Aust. N.Z. J. Med.* 5: 49-57.
- Bihari, B., (1974). Alcoholism and methadone maintenance. *Amer. J. Drug and Alcohol Abuse.* 1: 79-87.
- Black, F.W., and Heald, A., (1975). MMPI characteristics of alcohol and illicit drug abusers enrolled in a rehabilitation program. *J. Clin. Psychol.* 31: 572-575.
- Criteria Committee of the National Council on Alcoholism, (1972). Criteria for the diagnosis of alcoholism. *Annals Intern. Med.* 77(2): 249-258.
- Eisenman, A.J., Fraser, H.F., Sloan, S., and Isbell, H., (1958). Urinary 17-ketosteroid excretion during a cycle of addiction to morphine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 124: 305-311.
- Eisenman, A.J., Fraser, H.F., and Brooks, J.W., (1961). Urinary excretion and plasma levels of 17-hydroxy-corticosteroids during a cycle of addiction to morphine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 132: 226-231.
- Elton, R.H., Malaby, J.E., Dau, D.L., and Arnold, R.V., (1975). Voluntary consumption of alcohol by baboons. Effects of flavor, concentration and temperature of solution. *J. Studies on Alcohol* 36(9): 1124-1130.
- Erickson, K., (1974). Genetic aspects of alcohol drinking behaviour. *Int. J. Neurol.* 9: 125-133.
- Glatt, M.M., (1975). The alcoholisms-5. The disease concept - newer developments. *Nurs. Times.* 71(22): 856-858.
- Goldstein, L., and Dolce, G., (1972). An analysis of the effects of ethanol on cortical and subcortical electrical activity in cats and rabbits. *The Finnish Foundation for Alcohol Studies.* 20: 267-274.
- Goodwin, D.W., (1974). Alcoholism and genetics: Where do we go from here? In: Conference Proceedings of Biomedical Research in Alcohol Abuse Problems, Second Edition, March 1976/dans: Recherche biomédicale sur le problème de la consommation abusive de l'alcool, Procès-verbal de la conférence, mise à jour, mars 1976. pp. 209-238. Ottawa: Non-Medical Use of Drugs Directorate, Department of National Health and Welfare/Direction de l'usage non médical des drogues, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.
- Goodwin, D.W., Davis, D.H., and Robins, L.N., (1975). Drinking amid abundant illicit drugs. The Vietnam Case. *Arch. Gen. Psychiatry* 32: 230-233.
- Hanson, J.W., Jones, K.L., and Smith, D.W., (1976). Fetal alcohol syndrome. Experience with 41 patients. *J.A.M.A.* 235: 1458-1460.
- Helmstaedt, D., and May, B., (1975). Liver disease in drug addicts: Frequency, epidemiology, and social importance. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 12: 46-49.
- Helzer, J.E., Robins, L.N., and Davis, D.H., (1975/76). Antecedents of narcotic use and addiction. A study of 898 Vietnam veterans. *Drug and Alcohol Dependence* 1: 183-190.

- Huber, N.A., and Danahy, S., (1975). Use of the MMPI in predicting completion and evaluating changes in a long-term alcoholism treatment program. *J. Studies on Alcohol* 36(9): 1230-1237.
- Jones, K.L., and Smith, D.W., (1975). The fetal alcohol syndrome. *Teratology* 12: 1-10.
- Kirsch, R.E., and Saunders, S.J., (1972). Nutrition and the liver. *S. Afr. Med. J.* 46: 2072-2078.
- Kissin, B., (1975). The use of psychoactive drugs in the long-term treatment of chronic alcoholics. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 252: 385-395.
- Knott, D.H., Fink, R.D., and Beard, J.D., (1974). Unmasking alcohol abuse. *Am. Fam. Physician* 10: 123-128.
- Kron, R.E., Litt, M., and Finnegan, L.P., (1975). Narcotic addiction in the newborn: differences in behaviour generated by methadone and heroin. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 12: 63-69.
- Lieber, C.S. (1974). Hepatic and intestinal adaptation and injury in alcoholism. In: Conference Proceedings of Biomedical Research in Alcohol Abuse Problems, Second Edition, March 1976/dans: Recherche biomédicale sur les problèmes traitant de l'abus de l'alcool, Procès-verbal de la conférence, mise à jour, mars 1976. pp. 111-162. Ottawa: Non-Medical Use of Drugs Directorate, Department of National Health and Welfare/Direction de l'usage non médical des drogues, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.
- Lieber, C.S., (1975). Interference of ethanol in hepatic cellular metabolism. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 252: 24-50.
- Lieber, C.S., and DeCarli, L.M., (1975). Alcoholic liver injury: experimental models in rats and baboons. *Adv. Exp. Med. Biol.* 59: 379-393.
- Liebson, I., Bigelow, G., and Flamer, R., (1973). Alcoholism among methadone patients: a specific treatment method. *Am. J. Psychiatry* 130: 483-485.
- Mann, L.I., Bhakthavathsalan, A., Liu, M., and Makowski, P., (1975). Effect of alcohol on fetal cerebral function and metabolism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122: 845-851.
- Martin, W.R., (1972). Pathophysiology of narcotic addiction: possible roles of protracted abstinence in relapse. In/dans: Drug Abuse-Proceedings of the International Conference, C.J.D. Zarafonitis Ed. pp. 153-159, Lea and Febiger, Philadelphia, U.S.A.
- Martin, W.R., and Sandquist, V.L., (1974). A sustained release depot for narcotic antagonists. *Arch. Gen. Psychiatry* 30: 31-33.
- Pachter, I.J., (1974). Pharmaceutical research and development on narcotic antagonists. In: Conference Proceedings of Biomedical Research in Narcotic Abuse Problems/dans: Recherche biomédicale sur les problèmes traitant de l'abus des stupéfiants, Procès-verbal de la conférence. pp. 13-27. Ottawa: Non-Medical Use of Drugs Directorate, Department of National Health and Welfare/Direction de l'usage non médical des drogues, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.
- Pugliese, A., Martinez, M., Maselli, A., and Zalick, D.H., (1975). Treatment of alcoholic methadone-maintenance patients with disulfiram. *J. Stud. Alcohol* 36: 1584-1588.
- Root, A.W., Reiter, E.O., Andriola, M., and Duckett, G., (1975). Hypothalamic-pituitary function in the fetal alcohol syndrome. *J. Pediatrics* 87: 585-588.
- Rosen, A., Ottenberg, D.L., and Barr, H.L., (1975). Patterns of previous abuse of alcohol in a group of hospitalized drug addicts. *Drug Forum* 4: 261-272.
- Rosenberg, C.M., (1974). Drug maintenance in the outpatient treatment of chronic alcoholism. *Arch. Gen. Psychiatry* 30: 373-377.
- Rothstein, E., (1973). Prevention of alcohol withdrawal seizures: the roles of diphenylhydantoin and chlorthalidopoxide. *Am. J. Psychiatry* 130: 381-382.

- Sapira, J.D., Jasinski, D.R., and Gorodetzky, C.W., (1968). Liver disease in narcotic addicts. II. The role of the needle. *Clin. Pharmacol. Therap.* 9(6): 725-739.
- Segal, S., (1974). The pregnant narcotic addict and her baby. In: Conference Proceedings of Biomedical Research in Narcotic Abuse Problems/dans: Recherche biomédicale sur les problèmes traitant de l'abus des stupéfiants, Procès-verbal de la conférence. pp. 274-296. Ottawa: Non-Medical Use of Drugs Directorate, Department of National Health and Welfare/Direction de l'usage non médical des drogues, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.
- Seixas, F.A., (1975). Alcohol and its drug interactions. *Ann. Int. Med.* 83: 86-92.
- Skinner, H.A., Jackson, D.N., and Hoffmann, H., (1974). Alcoholic personality types: identification and correlates. *J. Abnorm. Psychol.* 83: 658-666.
- Tennant, F.S., Weaver, S.C., and Lewis, C.E., (1973). Outcomes of drug education: four case studies. Reported to/cité dans: The Committee on Problems of Drug Dependence, Natl. Acad. Sci. Natl. Res. Counc. Publ., Washington, D.C., Proc. pp. 325-332.
- Unger, K.W., and Johnson, D. Jr., (1974). Red blood cell mean corpuscular volume: a potential indicator of alcohol usage in a working population. *Am. J. Med. Sc.* 267(5): 281-289.
- Victor, M., (1974). Nutritional disorders of the nervous system complicating alcoholism. In: Conference Proceedings of Biomedical Research in Alcohol Abuse Problems, Second Edition, March 1976/dans: Recherche biomédicale sur les problèmes traitant de l'abus de l'alcool, mise à jour, mars 1976. pp. 164-207. Ottawa: Non-Medical Use of Drugs Directorate, Department of National Health and Welfare/Direction de l'usage non médical des drogues, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.
- Wang, R.I.H., Wiesen, R.L., Lamid, S., and Roh, B.L., (1974). Rating the presence and severity of opiate dependence. *Clin. Pharmacol. Therap.* 16: 653-658.
- Woeber, K., (1975). The skin in the diagnosis of alcoholism. *Annals N.Y. Acad. Sci.* 252: 292-295.
- Yolles, S., Leafe, T.D., Woodland, J.H.R., and Meyer, F.J., (1975). Long acting delivery systems for narcotic antagonists II : release rates of naltrexone from poly (lactic acid) composites. *J. Pharm. Sci.* 64: 348-349.

Nous ne connaissons pas les effets des stupéfiants sur le fœtus, dont le sort se joue déjà dès le sein maternel, selon l'état de la mère et les antécédents médicaux de son père jusqu'au moment de la conception. Il est important d'acquiescer ces connaissances, car une grande partie de la population des générations futures sera composée d'enfants nés de parents toxicomanes.

Étant donné que la dépendance aux médicaments, particulièrement à l'alcool, a des effets nocifs graves, des mesures doivent être prises afin de diminuer les effets nocifs actuels (traitement) et futurs (prévention) imputables à l'usage non médical de tous les types de drogues produisant une dépendance dans tous les groupes d'âge. Une approche multidisciplinaire pratique et coordonnée est nécessaire afin de lutter contre le problème grandissant de la toxicomanie.

Nous avons essayé dans le présent mémoire de faire ressortir certaines découvertes clés de la recherche qui sont importantes pour les cliniciens et les autres personnes oeuvrant dans le domaine de l'alcoolisme et de la toxicomanie. Les domaines nécessitant de plus amples recherches couvrent une large sphère d'activité et aucun organisme n'a les ressources nécessaires pour poursuivre toutes ces études. Les organismes de financement devraient faire un effort concerté afin de promouvoir la recherche dans ces domaines.

Un certain nombre de projets de recherches appartenant aux différentes catégories susmentionnées sont subventionnés par notre Direction. Les personnes qui désirent de plus amples renseignements peuvent obtenir sur demande des résumés de ces projets; une monographie sur le sujet traité dans ce rapport est également disponible.

CONCLUSION

La conclusion comportera certains commentaires sur les antagonistes.

Alcoolisme:

L'état de nos connaissances a progressé en ce qui concerne la métabolisation de l'alcool et le diagnostic précoce de l'alcoolisme. On manque cependant d'information dans différents domaines, notamment les effets centraux de l'alcool; la façon de dépister l'alcoolisme éventuel et les antialcooliques spécifiques. Il est donc difficile d'exercer une surveillance dans le domaine de l'alcoolisme car il n'est pas facile de dépister les alcooliques éventuels et de déceler l'existence de lésions biochimiques. La connaissance des effets centraux de l'alcool nous fournirait une méthode d'approche rationnelle pour la mise au point d'antagonistes spécifiques. Ces composés seraient utiles en médecine pour:

1) Le traitement:

- a) de l'alcoolisme ainsi que
- b) des conditions menaçant la vie du sujet, notamment les cas de surdose et d'interférence avec le diagnostic,
- 2) les cas de comportement incohérent imputables à une intoxication et,- a) l'évitement des conséquences sociales d'une intoxication comme, par exemple, la conduite en état d'ébriété,
- 3) la prévention de l'intoxication du foie et du système nerveux central par l'alcool en aidant à éviter la tolérance,
- 4) la réadaptation de l'alcoolique et,
- 5) la mise au point d'une épreuve pour évaluer le degré de gravité de l'alcoolisme chez un sujet.

Il est évident que la prévention et le diagnostic précoce sont des éléments essentiels pour traiter efficacement les graves problèmes liés à la consommation d'alcool.

Narcomanie:

La mise au point d'antagonistes des stupéfiants a permis de faire une percée dans la lutte contre la narcomanie; ces composés ont toutes sortes d'applications pratiques et utiles dans les domaines de la prévention, du traitement et de la réadaptation. Etant donné que le public peut se procurer des stupéfiants, il est possible de les rendre moins dangereux en ajoutant une quantité adéquate pur des stupéfiants (naloxone), qui possède différentes propriétés d'absorption selon la voie d'administration. L'utilisation d'antagonistes contribuera à diminuer l'emploi de ces drogues à des fins non médicales et préviendra l'effet toxique d'un affaïssissement respiratoire induit par les stupéfiants.

A titre de moyen de diagnostic, les antagonistes des stupéfiants peuvent être utilisés afin d'évaluer le degré de tolérance ou de dépendance (dépendance physique) aux stupéfiants et ainsi servir de guide quant au type de traitement à prescrire et à la dose convenable du médicament, s'il y a lieu. Cette façon de procéder empêchera l'usager non dépendant ou occasionnel, dont l'état pourra être déterminé au moyen de l'analyse d'urine, de devenir narcomane en le faisant participer à un programme de traitement à la méthadone.

Les usages détournés, qui ont entraîné des décès accidentels par suite de surdoses et d'une utilisation parentérale abusive de la méthadone employée dans ces programmes pourront être évités en la combinant avec un antagoniste; cette préparation est connue sous le nom de Methenex. Le taux de tolérance sera abaissé, rendant ainsi plus facile la désintoxication du sujet. Après la désintoxication, des dérivés à action prolongée des antagonistes des stupéfiants pourront aider à prévenir les rechutes. Ces nouveaux composés sont encore dans les premières phases de mise au point.

Les recherches se poursuivent aussi afin de mettre au point un analgésique qui ne créera pas de dépendance.

POST-OBSERVATION

1. Les faits connus:

- i) Des rechutes se produisent lorsque la personne a besoin d'aide sur le plan affectif. L'utilisation d'antagonistes à action prolongée préviendra les rechutes (Rosenberg, 1974).

- ii) Il est souhaitable d'examiner régulièrement l'alcoolique, y compris ses habitudes de consommation d'alcool en établissant une corrélation entre ces dernières et l'état de la maladie, notamment la régression, la stabilisation ou la progression.

2. Les inconnues:

Comment juguler une hépatite alcoolique suraiguë grave, avec ou sans cirrhose, qui est présentement une maladie dégénérative progressive mortelle, peu importe le traitement.

3. Les études à effectuer:

- i) Déterminer les moyens pour éviter les rechutes.
- ii) Mettre de nouveau l'accent sur la nécessité d'étudier les mécanismes de la pathologie du foie.
- iii) Mettre au point des antagonistes à action prolongée.

RÉADAPTATION

1. Les faits connus:

i) Le malade doit adopter un nouveau mode de vie (c.-à-d. apprendre à accepter d'être responsable de son comportement et de prendre en main sa vie) peut-être même avec une consommation surveillée d'alcool (selon la gravité de la maladie) (Rosenberg, 1974).

ii) L'inventaire multiphasique de personnalité du Minnesota a été utilisé pour évaluer la réussite du traitement en fonction d'une diminution des manifestations de la personnalité éthylique (Huber et Canahy, 1975).

iii) Le sevrage, dans le cas des opiacés, produit un syndrome précoce d'abstinence suivi de récurrences. Ces récurrences se manifestent chez l'homme environ 1 mois après un sevrage morphinique avec des signes persistants jusqu'à la trentième semaine après le début du sevrage (6 mois) (Martin, 1972).

2 et 3. Les inconnues et les faits à étudier:

Comment limiter la consommation d'alcool chez une personne sans avoir recours à des méthodes entraînant le dégoût.

viii) Le d  m  rol (mépéridine) est utilisé comme analgésique obstétrical. Les bébé mis au monde par des m  res a qui on a administré ce médicament peuvent avoir besoin de réanimation à cause d'un retard dans la respiration. On se demande si le D  m  rol serait capable de produire un état aigu d'ass  tude chez le nouveau-n  , ou, du moins, de sensibiliser le système nerveux tard dans leur vie.

3. Les études à effectuer:

- i)   valuer la thérapie habituellement utilisée pour le traitement des alcooliques.
- ii) Mettre au point un ou des antialcooliques(s) spécifiques pour le traitement des surdoses d'alcool et de l'alcoolisme.

iii) Tenter de déterminer les causes de l'agressivité. Nous savons qu'un homme ayant un chromosome Y supplémentaire est prédisposé au crime et à la violence. Existe-t-il une corélation quelconque avec la prédisposition à la dépendance (alcool, stupéfiants) et y a-t-il présence d'anomalies enzymatiques?

iv) Pendant l'autopsie, observer la fréquence d'atrophie cérébrale chez les alcooliques par rapport aux non alcooliques. Ces renseignements peuvent être utilisés dans les études rétrospectives à la recherche d'un syndrome clinique.

v) Tenter d'expliquer certains signes cliniques observés chez les alcooliques, par exemple la myopathie alcoolique.

vi)   tudier le rôle de l'alcoolisme dans les troubles alimentaires et mentaux.

vii)   tudier l'efficacité clinique des systèmes de microencapsulation pour le traitement des intoxications dues à des surdoses d'une ou de plusieurs drogues, et comme systèmes de libération lente de médicaments (agonistes et antagonistes). Il est peut-être possible d'utiliser des antagonistes spécifiques sous forme microencapsul  e un pour chaque type de drogue, placés en série. Les   tats-Unis proc  deront bientôt à des essais cliniques de certains polymères biodegradables avec des antagonistes des stupéfiants (Abrahams et Ronel, 1975; Martin et Sanquist, 1974; Yollis et coll., 1975).

viii) On a fait très peu pour les toxicomanes de type professionnel et iatrogénique. Il devrait y avoir différents types de programmes de traitement avec divers objectifs.

ix)   tudier les effets des drogues, seules ou en association, chez l'enfant et sur le fœtus dont la mère et(ou) le père prenait de la drogue.

x) Un dossier de la grossesse devrait être établi. La maladie devrait être suivie pendant toute la durée de la grossesse, en prenant note des drogues prises ainsi que des résultats de l'accouchement et des conclusions tirées de la post-observation de la mère et de l'enfant.

Le traitement souvent employé dans les cas de carence nutritive chez l'alcoolique est le suivant: thiamine (B₁) + polyvitamines et chloridazépoxyde comme substitut de l'alcool (Kissin, 1975; Rothstein, 1973). Il a toutefois été signalé dans des rapports que malgré une substitution vitaminique, les preuves cliniques d'avitaminose peuvent persister dans les cas de maladie de foie, du fait que ce dernier est incapable de convertir la vitamine sous sa forme active (Kirsch et Saunders, 1972). Dans les cas de cirrhose alcoolique reconnue, le sevrage éthylique avant l'apparition des symptômes d'insuffisance hépatocellulaire (ictère, ascite, hématomèse) peut laisser entrevoir un meilleur pronostic.

B. Narcomanie:

i) Le traitement de la narcomanie est une solution provisoire. Un rapport signale qu'on peut supprimer la consommation d'alcool chez les narcomanes-alcooliques par l'administration de disulfirame, lorsque pris en association avec une cure d'entretien à la méthadone. Ce traitement peut permettre au malade de maintenir une certaine stabilité pour s'adapter à la société et peut-être apporter des modifications fondamentales dans sa vie (Liebson et coll., 1973; Pugliese et coll., 1975).

ii) Le traitement devrait s'attacher à diminuer la préoccupation du malade relativement à la drogue. En présence d'un antagoniste, le besoin irrésistible semble être absent, tout comme dans le cas de l'abstinence conditionnée; toutefois, lorsqu'il y a blocage par la méthadone, le malade essaie de retrouver les effets euphoriques de la drogue au moyen de doses massives d'héroïne qu'il se procurera dans la rue (Altman, 1974).

iii) En ce qui concerne la femme narcomane enceinte et son bébé, il a été observé que:

- a) beaucoup plus de femmes narcomanes donnent naissance à des enfants;
- b) les complications de la grossesse sont plus fréquentes chez ces femmes;
- c) des cas de mortalité intra-utérine se sont produits à la suite d'un sevrage dans le cas des stupéfiants;
- d) la détresse du fœtus pendant le travail se manifeste dans environ 20% des cas;
- e) le taux de mortalité est élevé;
- f) le fait que ces bébés sont nés de parents narcomanes risque de passer inaperçu et ils peuvent souffrir de convulsions, d'hypoglycémie et de diarrhée;
- g) l'accouchement prématuré est beaucoup plus fréquent et on note des complications postnatales, comme une diminution du poids à la naissance et l'arriération mentale (une consommation considérable de tabac et d'alcool peut aussi être responsable de cet état);
- h) le pouvoir de succion du bébé est moins grand (Kron, 1975; Segal, 1974).

2. Les inconnues:

- i) Le traitement spécifique pour une surdose d'alcool et pour l'alcoolisme.
- ii) La spécificité des carences en vitamines B.
- iii) La fréquence des cas d'atrophie cérébrale chez les alcooliques (par rapport aux non alcooliques), l'existence d'un syndrome clinique, le rôle de l'alcool dans la sous-alimentation et son rapport avec des déficiences dans la synthèse de protéines.
- iv) Certaines observations cliniques inexplicables chez les alcooliques.
- v) Le traitement adéquat de la mère narcomane et de son bébé demeure encore un problème non résolu.
- vi) Le pouvoir tératogène de la méthadone chez l'homme est inconnu.
- vii) Certaines questions de recherche fondamentale concernant le traitement à la méthadone ne sont pas résolues.

!!!) À titre de moyen de diagnostic, la naloxone, un antagoniste des stupéfiants, peut être utilisée pour évaluer le degré de tolérance ou de dépendance aux stupéfiants, pour déterminer le type de traitement à administrer et la dose du médicament et pour empêcher que les non-narcomanes ou les usagers occasionnels, qu'on pourra dépister par l'analyse d'urine, ne deviennent des narcomanes en leur faisant suivre un programme de traitement à la méthadone (Wang et coll., 1974).

2. Les inconnues:

i) La classification des alcooliques en fonction du degré de gravité de l'alcoolisme, autre que celle utilisée dans les critères précités et que celle proposée par Jellinek (Glati, 1975), qui sont toutes deux des classifications qualitatives et non quantitatives.

ii) La fréquence des troubles nutritionnels du système nerveux chez l'alcoolique et les facteurs expliquant pourquoi certaines parties du cerveau sont plus sensibles à une carence nutritionnelle.

!!!) La pathogénèse précise du syndrome ou psychose du Korsakoff.

iv) Les facteurs qui maintiennent le comportement alcooliques (renforcement).

v) Nos connaissances de l'action de l'alcool sur le cerveau sont assez limitées.

3. Les études à effectuer:

i) Mettre au point un antialcoolique spécifique à utiliser comme épreuve pour évaluer le degré de gravité de l'alcoolisme. Une épreuve de ce genre serait des plus utiles dans les premiers stades de l'alcoolisme, avant qu'il n'apparaisse de complications médicales.

ii) Mettre au point des épreuves pour mesurer quantitativement l'état nutritionnel de l'alcoolique afin qu'on puisse mettre en corrélation le degré et les progrès de la carence nutritive par rapport à l'apparition et au développement de lésions du système nerveux central.

!!!) Trouver un modèle animal reproduisant l'alcoolisme tel qu'il se manifeste chez l'homme.

iv) Connaître davantage le fonctionnement du cerveau, ce qui rend plus facile de déterminer quelles fonctions sont altérées par l'alcool, altérations qui se reflètent dans le comportement.

II. Traitement médical

La prévention tertiaire retarde le progrès de la maladie et élimine les complications. Le traitement des toxicomanes est encore à l'état expérimental.

1. Les faits connus:

A. Alcoolisme:

i) La sous-alimentation dans les cas d'alcoolisme est due aux facteurs suivants:

- a) une lésion directe du foie causée par l'alcool,
- b) une lésion directe du tractus gastro-intestinal, qui diminue l'absorption des substances nutritives, y compris les vitamines,
- c) le fait que l'alcool contient des calories vides, ce qui entraîne une carence alimentaire

(Lieber, 1974).

Les maladies par carence sont donc beaucoup plus susceptibles d'apparaître chez l'alcoolique, notamment les maladies neurologiques dues à des lésions destructrices du cerveau, des nerfs périphériques (Victor, 1974) et du foie. L'encéphalopathie alcoolique est causée par une carence en vitamine B₁ qui, si elle se prolonge, entraîne une polynéuropathie (Bammer, 1972). Les vitamines B devraient donc être administrées à tous les alcooliques afin d'éviter l'apparition précoce de la maladie de Wernicke-Korsakoff (urgence neurologique) ou aggraver la maladie lorsqu'elle est à un stade précoce avant qu'une lésion biochimique réversible ne devienne une lésion structurale irréversible.

TRAITEMENT

La prévention secondaire est fonction du diagnostic et du traitement précoces d'une maladie.

1. Évaluation clinique

1. Les faits connus:

A. Alcoolisme: Une bonne évaluation clinique de l'alcoolisme est nécessaire ainsi qu'une connaissance des troubles alimentaires qui se produisent.

i) Des critères ou lignes de conduite ont été établis afin de porter le bon diagnostic et de bien évaluer le degré d'alcoolisme, même si le pronostic est encore imprécis (Criteria Committee, 1972).

ii) Les complications médicales imputables à l'alcoolisme peuvent être prises pour celles d'autres maladies. Ces dernières peuvent fournir des moyens objectifs et sûrs pour diagnostiquer le problème d'alcoolisme sous-jacent (Knott et coll., 1974).

iii) Voici des exemples de signes et épreuves de dépistage intéressants nous permettant de soupçonner une consommation pathologique d'alcool:

a) Les déterminations du volume globulaire moyen pour relever la macrocytose (> 94) des globules rouges qui se manifeste sans qu'il y ait anémie chez une population active relativement bien alimentée d'alcooliques chroniques démontrant une fréquence élevée de maladies hépatocellulaires très bénignes et peu importantes du point de vue clinique (Unger et Johnson, 1974).

b) La peau peut servir d'indicateur pour un diagnostic précoce. Par exemple, le prurit ou une démangeaison de la peau (marques indiquant que le patient s'est gratté) peuvent être le seul symptôme qui se manifeste au moins deux ans avant que les examens de laboratoire ou cliniques puissent démontrer l'existence d'une cirrhose du foie (Woebber, 1975).

iv) Voici certaines épreuves de diagnostic révélant l'existence d'alcoolisme ou d'une tolérance à l'alcool:

i) L'hyperglycémie provoquée laisse croire une hypoglycémie spontanée ou une courbe de type diabétique, mais la glycémie à jeun est normale (Knott et coll., 1974).

2) Présence d'hyperuricémie (10-15 mg %) sans qu'il y ait manifestation des symptômes de la goutte (Knott et coll., 1974).

3) Présence de troubles des fonctions hépatiques notamment une hyperlipémie, une pharmacotolérance et une perte d'énergie (Lieber, 1975).

v) Les troubles cliniques et biochimiques ne montrent aucune relation constante avec les observations histologiques au niveau du foie. La biopsie du foie devrait donc être considérée comme une partie essentielle de l'évaluation clinique complète de l'alcoolisme qui a consommé des doses considérables d'alcool pendant plus de 12 ans. Cet examen peut aider à prévenir l'apparition d'une cirrhose et à mieux comprendre la pathogénèse et l'interrelation de l'hépatite et de la cirrhose alcoolique (Bhathal et coll., 1975).

B. Narcomanie

i) Un diagnostic précoce peut commencer avec le dépistage des enfants d'âge scolaire ayant des problèmes affectifs qui devraient être traités.

ii) Pendant la période d'assuétude aux stupéfiants, le taux de 17-cétostéroïdes urinaires diminue tandis que pendant le sevrage, il augmente, ainsi que le nombre de leucocytes (leucocytose) (Eisenman et coll., 1958, 1961).

- v) Mettre au point des antialcooliques spécifiques susceptibles de prévenir les intoxications alcooliques du foie et du S.N.C. en aidant à prévenir la tolérance.
- L'industrie pharmaceutique devrait être encouragée à étudier tous les nouveaux composés pour déterminer leur interaction avec l'alcool. La découverte d'effets synergiques (effets d'addition) indiquera aux médecins et aux malades qu'ils doivent consommer de l'alcool avec prudence lorsqu'ils prennent ces médicaments; la présence d'effets antagonistes pourrait entraîner la découverte d'un agent qui préserve de l'ivresse.
- Il a été signalé que la pyritioxine (Encephabol-Europe) avait des effets antialcooliques chez certaines espèces d'animaux de laboratoire (Goldstein et Dolce, 1972).
- vi) Étudier le ou les mécanismes responsables de la pathologie du foie alcoolique, ce qui permettra d'élaborer des programmes rationnels de prévention et de traitement de l'alcoolisme aussi bien que de prédire une sensibilité à l'alcool. Les lésions au foie observées chez l'homme ont été produites chez des babouins soumis à un régime approprié, ce qui nous a permis d'obtenir un modèle animal pour effectuer ces études. Les animaux n'ont pas tous été atteints de cirrhose - on ne sait pas pourquoi certains sont plus vulnérables que d'autres (Lieber, 1974; Lieber et DeCarli, 1975; Elton et coll., 1975).

1. Les faits connus:

- i) La prévention primaire prévient l'apparition de la maladie. Elle peut prendre la forme d'un programme d'éducation en matière de drogues dans les écoles, en particulier chez les enfants de moins de 12 ans, période où cet enseignement est le plus efficace car le comportement sanitaire est assez bien établi avant l'adolescence. Cette éducation est axée sur des attitudes propres à réduire l'utilisation de la drogue (Tennant et coll., 1973).

- ii) Les femmes alcooliques devraient être averties des dangers de l'alcoolisme, qui entraîne de graves lésions chez le fœtus en voie de formation. Elles devraient être encouragées à utiliser des méthodes de contraception pendant qu'elles essaient de cesser de boire, avant de devenir enceintes (Hanson et coll., 1976).

- iii) L'emploi d'alcool dans les formules de médicaments présente certains risques, en particulier pour le malade qui a des antécédents d'alcoolisme. Ces préparations peuvent entraîner une rechute ou même conduire à l'alcoolisme si elles sont prises sur une période de deux ans. Un traitement au disulfirame provoquera des réactions contraires chez le malade. Le pharmacien et le médecin devraient être conscients de ces risques, de manière à prévenir le malade qu'il y a de l'alcool dans le médicament ou à éviter l'emploi de ces médicaments. En outre, la présence d'alcool dans le médicament peut provoquer de la somnolence, souvent intensifiée par d'autres médicaments (Bailey, 1975; Seixas, 1975).

- iv) La recherche pharmaceutique industrielle travaille à mettre au point des substituts synthétiques non susceptibles d'abus pour les médicaments analogues aux opiacés, des préparations de méthadone plus sûres et plus efficaces et des antagonistes des stupéfiants (Pachter, 1974).

- v) Beaucoup de narcomanes souffrent d'une hépatite sérique intermittente de longue durée pouvant être liée à la durée d'exposition aux risques que présente le partage de seringues hypodermiques avec d'autres (Helmstaedt et May, 1975; Sapira et coll., 1968).

2. Les inconnues:

- i) Nous ne connaissons pas quelle fréquence de consommation d'alcool entraîne la tolérance aux opiacés et à l'alcool.
- ii) On n'a pas trouvé de moyens de prévenir les intoxications du foie et du S.N.C. imputables à l'alcool. Un alcoolique reconnu sur 12 est atteint de cirrhose. L'apparition de la cirrhose chez l'homme se produit entre 5 et 20 ans de consommation régulière d'une dose considérable d'alcool.

3. Les études à effectuer:

- i) Entreprendre une recherche à long terme afin de déterminer les résultats de l'éducation en matière de drogues, offerte aux enfants de moins de 12 ans.
- ii) Faire des recherches au niveau des relations intrafamiliales pour déterminer les problèmes qui pourraient être précurseurs de l'apparition de personnalités susceptibles de s'adonner à la drogue.
- iii) Poursuivre les recherches afin de séparer les propriétés agonistes des propriétés de dépendance physique et ainsi aider à la mise au point d'un analgésique puissant qui n'entraînerait pas de dépendance physique.
- iv) Effectuer des recherches en vue de prévenir la dépendance iatrogénique aux médicaments; la chose est possible grâce aux composés à action prolongée.

FACTEURS DE PRÉDICTION

- 2 -

1. Les faits connus:

i) Jusqu'à maintenant, les antécédents familiaux ont été considérés comme le facteur de prédiction le plus important d'une plus grande vulnérabilité aux problèmes d'alcoolisme (Goodwin, 1974).

ii) Un comportement antisocial, des difficultés à l'école et l'enivrement à un âge précoce sont fortement et logiquement annonciateurs de problèmes ultérieurs d'utilisation et de dépendance à l'alcool et aux drogues (Goodwin et coll., 1975; Helzer et coll., 1975-1976).

iii) La psychopathologie semble avoir une importance considérable au niveau de l'etiologie de la dépendance (c'est-à-dire que l'individu n'est pas préparé à assumer son rôle d'adulte dans aucune culture) (Black et Heald, 1975; Skinner et coll., 1974).

iv) Chez les nouveaux-nés de femmes souffrant d'alcoolisme chronique, le syndrome alcoolique croît-on, aux effets toxiques directs de l'éthanol sur le fœtus en voie de formation. L'autopsie révèle une malformation du cerveau (Jones et Smith, 1975; Mann et coll., 1975; Root et coll., 1975).

v) Des études sur les animaux ont révélé que les souches sensibles à la morphine sont aussi spontanément plus sensibles à l'alcoolisme. Cette observation porte à croire que la structure générale du système nerveux central (S.N.C.) et sa sensibilité à la dépendance aux drogues est d'origine génétique (Erickson, 1974).

2. Les inconnues:

i) Il n'existe aucun test pour détecter l'alcoolique ou le narcomane éventuel.

ii) Le mécanisme pathogène du syndrome alcoolique chez le fœtus n'est pas encore compris.

3. Les études à effectuer:

i) Déterminer s'il y a un lien entre les antécédents familiaux, la gravité et l'âge d'apparition de l'alcoolisme en observant les différences psychologiques, physiologiques et biochimiques de la personne par rapport à la période où elle ne buvait pas. Pourquoi certains enfants deviennent-ils alcooliques et d'autres non, c'est-à-dire quels sont les facteurs entraînant un usage immodéré et ceux qui favorisent une consommation raisonnable? Il faudrait étudier la période de transition pendant laquelle le problème de l'alcoolisme commence à se manifester chez une jeune personne.

ii) Déterminer le rôle des facteurs génétiques, et à cette fin: a) rechercher un marqueur génétique. Un tel marqueur pourrait nous aider à prédire quelles sont, dans la parenté des alcooliques, les personnes les plus exposées, b) rechercher aussi les anomalies biochimiques pouvant être liées à des facteurs génétiques, c'est-à-dire les lacunes enzymatiques. Ces études pourraient conduire à la mise au point d'une épreuve biochimique analogue à l'hyperméthylation provoquée, épreuve utilisée pour déceler les diabétiques éventuels.

iii) Établir si les différences physiologiques pourraient être responsables des différences ethniques au niveau de la réaction à l'alcool. On pourrait ainsi élaborer une épreuve de sensibilité à l'alcool, facteur pouvant être lié à la présence (ou à l'absence) d'alcoolisme.

iv) Relativement au syndrome alcoolique chez le fœtus:

a) Étudier le degré d'alcoolisme chez la mère et la durée d'exposition nécessaire pour qu'il y ait présence du syndrome alcoolique chez le fœtus.

b) Déterminer la cause spécifique du syndrome, comme par exemple l'alcool et/ou une sous-alimentation.

c) Utiliser le produit de l'avortement afin de rechercher les anomalies biochimiques (enzymatiques) et ainsi élaborer une épreuve permettant de prédire les malformations congénitales chez le nouveau-né de femmes souffrant d'alcoolisme chronique (femmes alcooliques et femmes non-alcooliques) au moyen de l'amniocentèse.

INTRODUCTION

Selon nos connaissances actuelles, la dépendance pathologique à une drogue a des causes sociales, psychologiques et physiques. L'utilisation pathologique des drogues est à l'origine un symptôme de problèmes psychologiques ou sociaux sous-jacents, mais elle prend avec le temps l'aspect d'une maladie indépendante avec des complications secondaires, particulièrement en ce qui concerne l'alcoolisme. Environ 10% des buveurs acquièrent une dépendance psychologique et physiologique à l'alcool (alcoolisme). Le danger de dépendance est considérablement plus élevé avec les opiacés. L'alcool est devenu la principale drogue faisant l'objet d'abus chez les malades subissant un traitement d'entretien à la méthadone (Bihari, 1974). Le traitement devrait donc porter sur la dépendance dans son ensemble et non pas être axé uniquement sur une drogue particulière; il devrait aussi être adapté en fonction de la culture et des caractéristiques de la personne (Rossen et coll., 1975).

La recherche en biomédecine s'est donc fixée comme but de :

1. réduire l'incidence de la dépendance aux drogues en déterminant la ou les cause(s) qui y ont donné naissance et en élaborant des programmes de prévention pour ceux qui sont exposés à des risques;

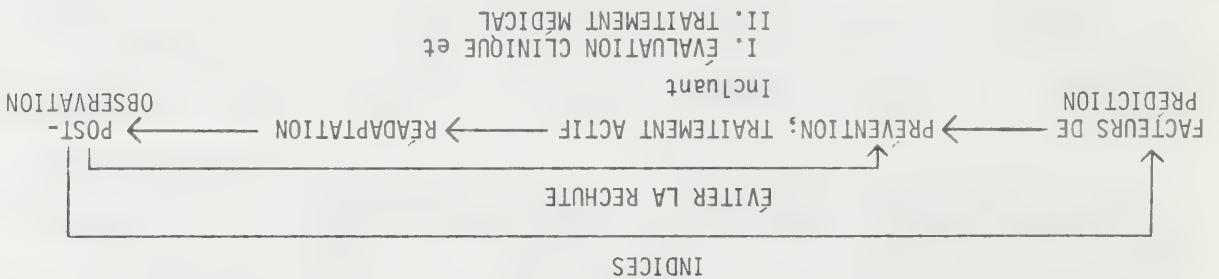
2. réduire la prévalence de la dépendance aux drogues par un dépistage précoce des cas et par un traitement adéquat et efficace des toxicomanes, et

3. limiter l'invalidité résiduelle de ceux qui sont atteints de lésions irréversibles.

La recherche en biomédecine devrait être complétée par la recherche en sciences sociales.

Les secteurs de l'alcoolisme et de la narcomanie sont très vastes. Nous soulignons dans le présent mémoire certains faits marquants dans chacun de ces secteurs afin, espère-t-on, de stimuler l'intérêt et d'encourager la recherche en vue de résoudre les nombreux problèmes qui existent et de répondre aux multiples questions qui se posent.

Aux fins du présent mémoire, le traitement sera considéré dans un sens très large, englobant les 5 grandes rubriques suivantes :



Il nous est possible d'apprendre à partir de la post-observation comment éviter une rechute et peut-être même de relever des indices nous permettant de prédire et de prévenir la dépendance, complétant ainsi le cycle du traitement. Sous chacune des principales rubriques on trouvera un énoncé des faits relativement aux points suivants :

1. les faits connus,
2. les inconnues, et
3. les études biomédicales avec application clinique qui devraient être effectuées.

ABRÉGÉ

Une analyse de récents documents de recherche biomédicale sur l'abus d'alcool et de stupéfiants sera présentée en fonction des possibilités cliniques du traitement médical de patients alcooliques ou toxicomanes. Sous les principales rubriques suivantes - facteurs de prédiction, prévention, traitement actif, réadaptation et "follow-up" - des renseignements pertinents seront présentés en ce qui a trait à: a) des faits connus cliniquement applicables; b) de l'information clinique importante toujours absente et c) des études qui devraient être poursuivies afin de répondre à certaines questions cliniques.

Cet exposé, devrait pouvoir servir de base à des discussions animées et constructives sur les questions, et aussi informer la communauté clinique sur les types de problèmes nécessitant leur attention au niveau de la recherche.

Ce rapport souligne certains problèmes associés à l'abus de l'alcool et des stupéfiants afin de stimuler l'intérêt en vue de les résoudre. Une monographie qui développe les observations présentées ici, qui fait des déclarations et des suggestions plus précises en ce qui a trait à la recherche et qui fait le point sur la recherche biomédicale présentement subventionnée par la Direction, est disponible sur demande.

Le présent document n'est pas un exposé des priorités établies par la Direction. Nous voulons ici faire ressortir les domaines qui nécessitent de plus amples recherches ainsi que l'importance pour les organismes de financement de promouvoir la recherche dans ces domaines.

CHANGEMENTS DE LA SOCIÉTÉ ET DE L'ÉCONOMIE
L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE MÉTHODES D'ÉVALUATION EN RECHERCHE

M.O. MAYKUT, Ph.D., M.D.
DIRECTION DE L'USAGE NON MÉDICAL DES DROGUES
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA PROTECTION DE LA SANTÉ
MINISTÈRE DE LA SANTÉ NATIONALE ET DU BIEN-ÊTRE SOCIAL
OTTAWA (ONTARIO)
Mémoire présenté au onzième congrès annuel de la
Fondation canadienne sur l'alcool et la dépendance aux drogues (F.C.A.D.D.)
Toronto, mercredi le 23 juin 1976 à 14 h.

L'APPLICATION CLINIQUE DE RÉCENTES DÉCOUVERTES EN RECHERCHE
SUR LES PROBLÈMES DE L'ABUS D'ALCOOL ET DE STUPÉFIANTS

Rapports techniques

Numéro 6

Décembre 1976

Bureau de la recherche
Direction de l'usage non médical des drogues
Protection de la santé
Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social

